Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وسوم–شماره ۱۲۱
اسفند ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۱۹
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۱۱/۲۶
پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۰۵

اثر تمرین اختیاری بر سطح CDNF در قشر مغز موش های مدل تجربی پارکینسونی القا شده با ۶-هیدروکسی دوپامین

نویسندگان: حسین شیروانی[1*]، وحید سبحانی[2]، جلیل اصلانی[3]

۱. استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، تهران، ایران.

۲. استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، تهران، ایران.

۳. کارشناس ارشد تربیت‌بدنی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج)، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: حسین شیروانی **E-mail: shirvani.h2006@gmail.com**

چکیده

مقدمه و هدف: فعالیت روزانهٔ بدنی می‌تواند احتمال بروز بیماری پارکینسون را کاهش دهد. بنابراین هدف از این پژوهش، مطالعهٔ تأثیر تمرینات دویدن روی چرخ دوار بر سطح CDNF قشر مغز در مدل تجربی موش‌های در معرض ۶ - هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم، تمرین سالم، کنترل پارکینسونی، گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد (تمرین-تیمار)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به‌مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود، قرار گرفتند. پس از ۱۲ هفته، 6-OHDA به داخل بطن راست مغز تزریق شد و نهایتاً پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی، بافت‌برداری انجام و سطح CDNF قشر مغز حیوان با روش ELISA اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش آزمون آماری واریانس یک‌طرفه بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج: 6-OHDA مقدار پروتئین CDNF در قشر مغز آزمودنی‌های کنترل پارکینسونی‌شده در مقایسه با آزمودنی‌های کنترل سالم را کاهش داد (P=۰/۰۱۷). سطح CDNF در گروه تمرین پارکینسونی بالاتر از گروه کنترل پارکینسونی بود (P=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: نتیجه این پژوهش نشان داد که پیش‌درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری سبب افزایش سطح CDNF قشر مغز شده و بنابراین موجب بالارفتن طول عمر نورون‌ها در برابر تخریب اکسیداتیو ناشی از سمیّت 6-OHDA می‌شود. از این‌رو، می‌توان تمرینات ورزشی اختیاری را به‌عنوان یک راهبرد محافظتی در برابر بیماری پارکینسون مطرح کرد.

واژگان کلیدی: تمرین اختیاری، ۶- هیدروکسی دوپامین، CDNF.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

مقدمه

بیماری پارکینسون، شایع‌ترین اختلال نوروپاتوژنیک است که درنتیجهٔ دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه مغز و پایانه‌های آن در استراتیوم به‌وجود می‌آید (۱). بیماری پارکینسون به‌سبب اختلال در مراکز کنترل بدن باعث به‌وجودآمدن لرزش در حالت استراحت، برادی کینزی[1]، سخت‌شدگی عضلانی[2] و عدم تعادل وضعیتی می‌شود (۲). عواملی از قبیل استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش سطح گلوتاتیون، تخریب DNA و تجمع آهن از مهم‌ترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی هستند (۳). استرس اکسیداتیو، نه‌تنها نورون‌های دوپامینرژیکی را تخریب می‌کند، بلکه با ایجاد اختلال در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی، منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود (٤).

تصور می‌شود که استرس اکسیداتیو به‌دنبال تشکیل رادیکال‌های آزاد، نقش اساسی در نوروپاتولوژی این بیماری دارد (۵). تزریق داخل استریاتال ٦- هیدروکسی دوپامین (6-OHDA)[3] به‌میزان مشخص در موش صحرایی، موجب ازدست‌رفتن پیش‌رونده و تدریجی نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه می‌گردد که روند آن شباهت بسیاری با نوروپاتولوژی بیماری پارکینسون دارد و به‌عنوان یک مدل تجربی معتبر برای نشان‌دادن مراحل شروع این بیماری محسوب می‌شود (٦). نوروتوکسین 6-OHDA با تولید رادیکال‌های آزاد که خود سیتوتوکسیک هستند، سبب مختل‌نمودن هموستازی کلسیم ازطریق افزایش ورود یا تشدید آزادشدن از ذخایر داخل سلولی (۷)، اثر بر برنامهٔ تنظیم ژنتیکی و القای آپوپتوز (۸) شده و موجب مرگ نورونی می‌شود.

فاکتورهای نوروتروفیک (NTFs) پروتئین‌های ترشحی‌ای هستند که به گیرنده‌های هدفشان متصل می‌شوند و از کاهش سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کنند (۹). CDNF[4] فاکتور جدیدی از خانوادهٔ فاکتورهای نوروتروفیک است (۱۰و۱۱). CDNF پروتئین نگهداری‌کننده‌ای است که می‌تواند عملکرد سلول‌های دوپامینرژیکی در موش‌های مدل پارکینسونی را حفاظت کند. پیشنهاد شده است که CDNF برای درمان پارکینسون مفید باشد (۹و۱۱و۱۲)، اما مکانیسم حفاظت عصبی CDNF به‌درستی مشخص نیست (۹). CDNF پروتئینی است که نقش‌های مهمی نه‌تنها در بقای سلول‌های عصبی، بلکه در بقا، تکثیر و تفکیک سلول‌ها و بافت‌های غیرعصبی دارد. CDNF عمدتاً در سلول‌های عصبی سیستم مرکزی ازجمله قشر مغز، مغز میانی، مخچه، جسم سیاه و جسم مخطط توزیع شده است (۱۲). سطوح بالای CDNF در عضلهٔ اسکلتی و بیضهٔ انسان و موش و قلب موش کشف شده است (۱۰).

قشر مغز، بخش بیرونی نیمکره‌های مغزی را تشکیل می‌دهد که در فرایندهای عالی مغز چون تفکر و اندیشیدن نقش دارد. این بخش تفکر، آگاهی از محرک‌های حسی و کنترل ارادی حرکات را امکان‌پذیر می‌سازد (۱۳).

در تحقیقاتی که طی سال‌های اخیر صورت گرفته است، نشان داده شد که میان بیماری رعشه‌ای و عدم تحرک رابطه وجود دارد (۱۵). این بیماری از بین نخواهد رفت؛ ولی کنترل عوارض آن تا حدود زیادی جلوی ناتوان‌کردن و از کارافتادگی بیمار را می‌گیرد. در این راستا، ورزش بااهمیت بوده و نشان داده شده که از مشکلات ارتوپدیک مرتبط با علائم اولیهٔ آن جلوگیری می‌کند (١٦). ورزش دارای اثرات متناقض ایجاد استرس اکسایشی و همچنین یکی از درمان‌های مهم این بیماری‌ها می‌باشد (۱۷). در میان الگوهای ورزشی مختلف، فعالیت داوطلبانه روی چرخ‌دوار، دوی اجباری تردمیل و حرکات عضلانی مقاومتی، رایج‌ترین مدل‌های ورزشی اتخاذشده هستند. این ورزش‌ها، جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و بازتوانی

1. Brady Keynesian
2. Muscle hardening
3. 6-Hydroxydopamine(6-OHDA)
4. Cerebral dopamine neurotrophic factor

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

عصبی را بعد از آسیب مغزی، آسان‌تر می‌کنند. هرچند درارتباط‌با تأثیر تمرین ورزشی بر فعالیت‌های آنزیم‌های ضداکسایشی اطلاعات ضدونقیضی وجود دارد، اما به‌نظر می‌رسد که ورزش با ایجاد تعادلِ وضعیت اکسیداسیون و احیاء، در بهبود عملکرد مغزی نقش دارد؛ به‌طوری‌که مقاومت برعلیه استرس اکسایشی را افزایش داده و بهبود استرس اکسایشی را تسریع می‌نماید (۱۸). تمرین ورزشی، زنده‌ماندن سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد و برقراری عملکردهای مغز را بعد از آسیب، تسهیل می‌کند (۱۹).

تاکنون دررابطه‌با ورزش و تغییرات سطوح CDNF مطالعه‌ای مشاهده نشده است. در تنها مطالعه‌ای که درخصوص CDNF انجام شده است، لیندهم و همکاران (۲۰۰۷) اثر حفاظتی CDNF بر موش‌های پارکینسونی شده با ٦- هیدروکسی دوپامین را مورد بررسی قرار دادند و دریافتند CDNF تزریقی به درون جسم مخطط، توانست عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک را حفظ کرده و همچنین از نابودی این نورون‌ها جلوگیری کند (۱۱). بنابراین کاملاً واضح است که در این زمینه ابهام وجود دارد؛ درنتیجه، هدف از تحقیق حاضر عبارت از تعیین تأثیر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطح CDNF قشر مغز موش‌های صحرایی در معرض یک‌بار تزریق 6-OHDA بود.

روش تحقیق

حیوانات

در پژوهش حاضر۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده‌هفته‌ای) ازمرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به‌مدت یک‌هفته (هفتهٔ اول) جهت تطابق با محیط جدید به‌صورت گروه‌های ٤ سر موش در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰تا۲٤ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ٤٥تا٥٥درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دورهٔ پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. ضمناً آب موردنیاز حیوان نیز به‌صورت آزاد و ازطریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد.

برنامهٔ تمرینی

حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوهٔ فعالیت روی چرخ گردان به‌طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم (۹ سر)، تمرین سالم (٦ سر)، کنترل پارکینسونی (۹ سر)، گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شدند (٦ سر)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین، به‌مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود، قرار گرفتند. این دستگاه مجهز به کانتر می‌باشد که میزان مسافت طی‌شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کند.

جراحی استریوتاکسی

برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی از موش‌هایی با ردهٔ وزنی ۲۲۰تا۳۰۰ گرم استفاده شد. تخریب قشر مغز موش‌ها با تزریق محلول ٦-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) ساخت شرکت سیگما آلدریچ به‌صورت استریوتاکسی به‌داخل بطن مغز صورت گرفت. با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس، مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات قدامی-خلفی (۰/۵)، جانبی (۱) و شکمی (۱/۵) مشخص شد (۲۰). غلظت تزریق ۲۵۰ میکروگرم و حجم تزریق ٥πL برای هر موش استفاده شد (۲۱). با عمل جراحی کانال ۲۷ گیج دندان‌پزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت، سپس با استفاده از سرنگ همیلتون محلول ٦-هیدروکسی دوپامین با سالین به‌مدت ۳۰ ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق شد. پس از پایان تزریق از فنر ۸ میلیمتری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به‌مدت ۱ دقیقه ثابت نگه‌داشته شد. برای بررسی اثر تزریق (6-OHDA) و تأیید این موضوع که با تزریق ٦ هیدروکسی دوپامین موش‌ها پارکینسونی می‌شوند، از تست چرخشی با فاصله ٢٤، ٤٨و٧٢ ساعت استفاده شد. در این آزمون، موش از ناحیهٔ دم بالا نگه‌داشته می‌شود و درصورتی‌که نتواند تعادلش را حفظ کند، نشانهٔ پارکینسونی‌شدن موش‌ها تلقی می‌گردد (۲۲).

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

بافت‌برداری

ابتدا موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ٦٠ به ٤٠ بیهوش شدند. سپس با جداکردن سر موش با کمک قیچی مخصوص و جداکردن کل مغز و خارج‌کردن آن از کاسهٔ جمجمه، قشر مغز از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و فوراً در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمدشدن، بافت در یخچال مخصوص در دمای زیر ٨٠ درجه نگهداری شد. بعد از هموژنیز و سانتریفیوژکردن، میزان غلظت CDNF گروه‌ها به‌وسیلهٔ کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO کشور چین اندازه‌گیری شد. ضریب پراکندگی و حساسیت روش مذکور به ترتیب ٠/٠٣٩ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ٨درصد می‌باشد.

روش‌های آماری

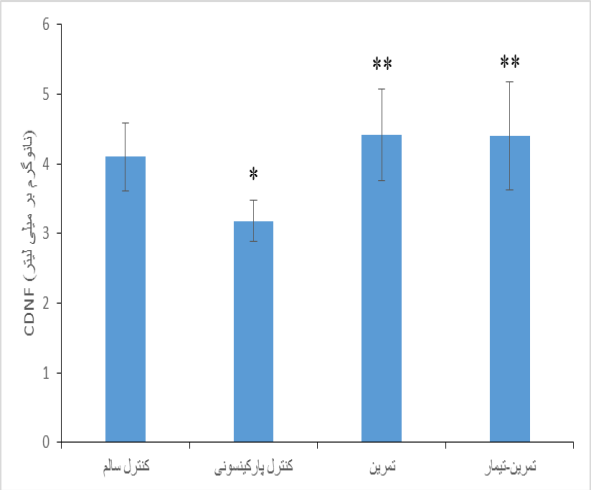
در این پژوهش به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ONE-WAY ANOVA) استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری P ≤ ٠/٠٥ برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. همهٔ تجزیه‌وتحلیل‌های آماری به‌وسیله نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ١٩ انجام شد.

یافته‌ها

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند (جدول١). آزمون کولموگروف- اسمیرنف نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند. مقدار پروتئین CDNF در قشر مغز آزمودنی‌های کنترل پارکینسونی‌شده در مقایسه با آزمودنی‌های کنترل سالم کاهش یافت (٣/١٨ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ٤/١٠ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (P=٠/٠١٧) (نمودار ١). این یافته نشان می‌دهد تزریق 6-OHDA موجب افزایش تحلیل سلولی، درنتیجه استرس اکسایشی شده است. تحلیل واریانس یک‌طرفه مشخص کرد، بین میانگین سطح CDNF قشر مغز گروه‌ها به‌دنبال ١٢ هفته تمرین اختیاری و تزریق 6-OHDA تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P=٠/٠١٠) (نمودار ١). آزمون تعقیبی LSD مشخص ساخت که سطح CDNF بین گروه‌های کنترل پارکینسونی و تمرین_تیمار تفاوت داشت (P=٠/٠٠٢)؛ به‌طوری‌که میانگین این پروتئین در گروه تمرین پارکینسونی بالاتر از گروه کنترل پارکینسونی بود (٤/٤٠ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ٣/١٨ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (نمودار ١). این یافته، به‌خوبی تأثیر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطح CDNF قشر مغز را نشان می‌دهد. مقدار CDNF در موش‌های گروه تمرین _تیمار در مقایسه با گروه تمرین سالم کمتر بود (٤/٤٠ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ٤/٤٢ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (نمودار ١)، اما تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود (P=٠/٩٥)؛ به‌عبارت‌دیگر، اجرای تمرین اختیاری، سطح CDNF را در آزمودنی‌های گروه تمرین_تیمار به‌اندازهٔ گروه تمرین سالم افزایش داد.

جدول ١. مقدار CDNF در گروه‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد

گروه‌ها	میانگین ± انحراف معیار CDNF (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
کنترل سالم (n=٩)	٤/١٠ ± ٠/٤٩
کنترل پارکینسون (n=٩)	٣/١٨ ± ٠/٣٠
تمرین (n=٦)	٤/٤٢ ± ٠/٦٦
تمرین تیمار (n=٦)	٤/٤٠ ± ٠/٧٨



نمودار ١. مقدار CDNF در گروه‌های مختلف

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم در سطح P≤٠/٠٥

** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل پارکینسونی در سطح P≤٠/٠٥

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطوح CDNF قشر مغز موش‌های پارکینسونی مدل 6-OHDA بود. یک‌بار تزریق 6-OHDA به‌مقدار ۵πL مدل تجربی پارکینسونی را در موش‌های گروه‌های تیمار القا کرد. همان‌طورکه مطالعات پیشین نشان داده‌اند، 6-OHDA اثر سمیّت عصبی دارد که آثار خود را ازطریق تخریب سلول‌های دوپامینرژیک جسم‌سیاه اعمال می‌کند (٦). مهم‌ترین یافتهٔ تحقیق کنونی، افزایش غلظت CDNF قشر مغز در گروه تمرین اختیاری بود. این نخستین پژوهشی است که تغییرات سطوح CDNF را به دنبال تمرین ورزشی در قشر مغز نشان می‌دهد.

CDNF یک عضو خانوادهٔ نوروتروفین هاست که در بافت‌های مختلف موش و انسان بیان می‌شود. لیندهلم و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند کهCDNF از تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک موش‌های مدل تجربی بیماری پارکینسون به‌دنبال القای 6-OHDA پیشگیری کرد. یک‌بار تزریقCDNF پیش از القای 6-OHDA به درون استریاتوم، رفتار چرخشی ناشی از آمفتامین را کاهش داد و سلول‌های TH مثبت دوپامینرژیک را در جسم سیاه به‌طور کامل حفظ کرد (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، یک‌بار تزریق CDNF به حیوانات سالم، تعداد سلول‌های مثبت TH را در بخش متراکم سلول‌های جسم سیاه (SNpc)[1] یا چگالی تارها را در بخش مشبکی سلول‌های جسم سیاه (SNpr)[2] در مقایسه با طرف کنترل افزایش نداد. به‌علاوه تزریق مزمن CDNF در حیوانات سالم، تعداد سلول‌های TH مثبت را در SNpc یا تارهای جسم مخطط افزایش نداد (۲۳). در حال حاضر مشخص نیست که آیا ترشح برون‌زای CDNF به‌وسیلهٔ محرک یا آسیب فیزیولوژیک در درون موجود زنده تنظیم می‌شود یا خیر. با آنکه CDNF تعداد سلول‌های THمثبت را در SNpc یا تارهای جسم مخطط در حیوانات سالم پس از یک‌بار تزریق یا تزریق مزمن افزایش نداد؛ اما آثار حفاظت عصبی و دوباره‌سازی قابل‌توجهی در مدل 6-OHDA پارکینسونی داشت. گمان می‌رود که احتمالاً CDNF در نتیجهٔ تحریک آسیب فیزیولوژیک می‌تواند فعال شود (۲۳).

درمان‌های دارویی فعلی بیماری پارکینسون سمپتوماتیک بوده و از مرگ پیش‌روندهٔ نرون‌های دوپامینرژیک پیشگیری نمی‌کند. هدف پیش روی محققین، عبارت از توسعهٔ درمان‌های بازسازی‌کننده نرون‌هاست که بتوانند فرایند تحلیل‌برنده را متوقف کرده یا حتی نرون‌های آسیب‌دیده را احیا نمایند (۱۰). از آنجایی‌که CDNF می‌تواند در موش‌های مدل بیماری پارکینسون عملکرد نرون‌های دوپامینرژیک را حفاظت و بازیابی نماید، می‌توان آن را یک پروتئین درمانی بالقوه، یا به‌عنوان پایه‌ای برای توسعهٔ داروهای درمان پارکینسون درنظر گرفت. مطالعات نشان داده‌اند که 6-OHDA اثر سمی خود بر روی نرون‌ها را عمدتاً ازطرق مهار کمپلکس۱ میتوکندریایی[3] و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال، القا می‌کند (٢٤)؛ اما مرگ سلولی آپوپتوزی و التهاب را نیز موجب می‌شود (۲۵). CDNF می‌تواند مسیرهای علامت‌دهی را فعال نماید که با برخی از این پدیده‌ها مقابله می‌کند. گزارش‌ها نشان می‌دهند که حداقل بخشی از اثر حفاظت عصبیCDNF برعلیه سمیّت ناشی از 6-OHDA مربوط به مهار استرس شبکهٔ اندوپلاسمیک (۲۳) است. تجمع پروتئین‌های غیرعملکردی در ER[4] موجب استرس می‌شود که پاسخ پروتئین غیرعملکردی (UPR[5]) را آغاز می‌کند. UPR هر دو مسیر سازگاری و آپوپتوزی را فعال می‌کند که به‌طور متفاوتی با پاتوژنز بیماری سهیم می‌باشند (٢٦). استرس اکسایشی، دلیل اصلی یا نتیجهٔ تحلیل نرونی هم‌بسته با پارکینسون می‌باشد. ازآنجایی‌که افزایش در استرس اکسایشی را می‌توان قبل از علائم تحلیل نرونی در مدل پارکینسونی کشف کرد، استرس اکسایشی می‌تواند یک

1. substantia nigra pars compacta
2. substantia nigra pars reticulate
3. Mitochondrial complex 1
4. Endoplasmic Reticulum
5. Unfolded Protein Response

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

عنصر اولیه ازدست‌رفتن نرون‌ها باشد (۲۷). عامل نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) یکی دیگر از اعضای خانواده نوروتروفین‌ها، استرس اکسایشی القاکنندهٔ مرگ سلولی را در نمونه‌های آزمایشگاهی کاهش داد (۲۸). یک مطالعهٔ اخیر نشان داد که (۲۰۰۷) GDNF تزریقی به درون جسم مخطط تولید استرس اکسایشی را در مدل پارکینسونی کاهش داد (۲۹). اکثر آثار بیولوژیک GDNF و NRTN ازطریق فعال‌سازی AKt (پروتئین کیناز B)، SRk و MAP کینازها تحریک می‌شود (۲۳). پاسخ به این سؤال که آیا CDNF نیز همچون GDNF استرس اکسایشی را کاهش میدهد یا نه، به تحقیقات بیشتری احتیاج دارد.

براساس اطلاعات ما، تاکنون در رابطه با تأثیر فعالیت بدنی بر غلظت CDNF در بافت‌های بدن پژوهشی انجام نشده است. مطالعات ورزشی تاکنون بیشتر BDNF را مورد بررسی قرار داده‌اند. استفاده از انواع مختلف فعالیت‌های بدنی و تمرینات ورزشی با شدت‌ها و مدت‌های گوناگون برای افزایش عوامل حفاظت عصبی همچون BDNF رایج می‌باشد. BDNF یک میانجی کلیدی تغییرپذیری سیناپسی در نرون‌های بالغ می‌باشد و کاهش سطوح آن در مغز انسان با نقایص عملکرد شناختی، حافظه و افسردگی هم‌بستگی دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطوح BDNF به دنبال تمرینات مختلف ورزشی افزایش یافته است که این افزایش، مقاومت مغز را در مقابل آسیب‌دیدگی و تحلیل بیشتر می‌کند (۳۰)؛ اما دررابطه‌با CDNF و ورزش، تاکنون مطالعه‌ای صورت نگرفته است. در اندک مطالعات موجود، سطوح این پروتئین در آزمودنی‌های حیوانی سالم و بیمار مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). در دو پژوهش انجام‌شده، اثر تزریق درون سلولی CDNF بر حفاظت و بازسازی نرونی مطالعه شد. البته باید توجه داشت که تزریق نروتروفین‌ها به آزمودنی‌های بیمار یک روش چالش برانگیز است؛ زیرا این عوامل نمی‌توانند از سد خون-مغز عبور کنند، بنابراین باید آن‌ها را به درون جمجمه تزریق کرد. یقیناً رهیافت تزریق فاکتورهای نروتروفیک، حداقل در نرون‌های آزمودنی‌های حیوانی مؤثر است؛ اما برای بهینه‌سازی آثار درمانی و به حداقل‌رساندن عوارض جانبی و به‌دلیل مشکلات تکنیکی تزریق، توجه به روش‌های درمانی غیر دارویی، همچون فعالیت‌های بدنی و تمرینات ورزشی که افزایش‌دهندهٔ این عوامل حفاظت‌کننده می‌باشند، توجیه‌پذیر است (۲۳).

به‌دلیل نبود اطلاعات لازم، هنوز سازوکارهایی که ورزش ازطریق آن موجب افزایش سطح CDNF در مغز می‌شود مشخص نیست. سازوکارهای تنظیم‌کنندهٔ نروتروفین‌ها توسط ورزش در BDNF به‌صورت نسبتاً وسیعی مطالعه شده است. یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که تنظیم BDNF هیپوکامپ توسط ورزش با واسطهٔ سیستم‌های انتقال‌دهنده‌های عصبی، سیستم‌های نورواندوکرین و IGF-1 [1] صورت می‌گیرد. ورزش ازطریق تنظیم سطوح گونه‌های اکسیژنی فعال، نقش مهمی در محتوای پروتئینی، بیان BDNF، گیرندهٔ تیروزین کیناز B و پاسخ AMP حلقوی داشته و منجر به عملکرد بهتر و افزایش نورون‌زایی می‌شود. به‌نظر می‌رسد ورزش، موجب تنظیم حالت اکسیداسیون-احیاء و افزایش مقاومت در برابر استرس اکسایشی و تسهیل ترمیم و بهبود عملکرد مغز می‌شود (۳۱)؛ اما مشخص نیست که آیا تنظیم CDNF نیز توسط همین مسیر علامت‌دهی صورت می‌گیرد یا خیر؟

به‌طور خلاصه، تحقیق کنونی اولین پژوهشی است که تأثیر تمرینات ورزشی اختیاری طولانی مدت بر سطوح CDNF قشر مغز را در مدل تجربی موش‌های پارکینسونی مورد بررسی قرار داده است. نتایج، نشان‌دهندهٔ افزایش غلظت این پروتئین در آزمودنی‌های گروه تمرین در مقایسه با گروه‌های دیگر می‌باشد. به‌عبارت‌دیگر، ورزش اختیاری سطح CDNF را تنظیم افزایشی کرده است. این اثر ورزش بر CDNF می‌تواند موجب حفاظت عصبی نرون‌های دوپامینرژیک در برابر آثار تحلیل عصبی بیماری پارکینسون شود که در مدل آزمایشی به‌کار گرفته شده در تحقیق حاضر نشان داده شد. برای

[1]. Insulin Growth Factor-1

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

نتیجه‌گیری قاطعانه دراین‌رابطه، انجام مطالعات بیشتر با استفاده از پروتکل‌های مختلف حاد و طولانی مدت، با شدت‌ها و مدت‌های مختلف، در مرحلهٔ پیش از تزریق سم با هدف حفاظتی و در مرحلهٔ پس از آن با هدف درمانی، ضرورت دارد.

منابع

1. Sauer H, Oertel W. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. Neuroscience 1994;59(2):401-15.
2. Tadibi V, Yosefi B, Taheri H, Taherzadeh J. Following a period of motor function in patients with Parkinson's Movement Therapy. Jurnal of pajohesh 2008;18:157-69.
3. Schwarting R, Huston J. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. Neurotoxicology 1996;18(3):689-708.
4. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron 2003;39(6):889-909.
5. Olanow C. Oxidation reactions in Parkinson's disease. Neurology 1990;40 (10 Suppl 3):suppl 32-7; discussion 7-9.
6. Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. Journal of neural transmission 1996;103(8-9):987-1041.
7. Sautter J, Kupsch A, Earl C, Oertel W. Degeneration of pre-labelled nigral neurons induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat: behavioural and biochemical changes and pretreatment with the calcium-entry blocker nimodipine. Experimental brain research 1997;117(1):111-9.
8. Lotharius J, Dugan LL, O'malley KL. Distinct mechanisms underlie neurotoxin-mediated cell death in cultured dopaminergic neurons. The Journal of neuroscience 1999;19(4):1284-93.
9. Hellman M, Peränen J, Saarma M, Permi P. 1H, 13C and 15N resonance assignments of the human mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor. Biomolecular NMR assignments 2010;4(2):215-7.
10. Lindholm P, Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. Developmental neurobiology 2010;70(5):360-71.
11. Parkash V, Lindholm P, Peränen J, Kalkkinen N, Oksanen E. The structure of the conserved neurotrophic factors MANF and CDNF explains why they are bifunctional. Protein Engineering Design and Selection 2009; 22(4): 233-241.
12. Sun ZP, Gong L, Huang SH, Geng Z, Cheng L, Chen ZY. Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. Journal of neurochemistry 2011;117(1):121-32.
13. Costill DL, Wilmore JH, Kenney WL. Physiology of sport and exercise. Physiology Of Sport And Exercise-9780736094092-66, 78. 2012.
14. Paul J, Kuruvilla KP, Mathew J, Kumar P, Paulose C. Dopamine D 1 and D 2 receptor subtypes functional regulation in cerebral cortex of unilateral rotenone lesioned Parkinson's rat model: Effect of serotonin, dopamine and norepinephrine. Parkinsonism & related disorders 2011;17(4):255-9.
15. Sterm MB. Parkinson disease. Early Diagnosis and management. The Journal of family practice 2005;36(4):439-46.
16. Wu S-Y, Wang T-F, Yu L, Jen CJ, Chuang J-I, Wu F-S, et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. Brain, behavior, and immunity 2011;25(1):135-46.
17. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. Nature 1991;350(6315):230-2.
18. Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism 2007;32(5):942-6.
19. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Medicine and science in sports and exercise 1993;25(2):225-31.
20. Rodriguez Diaz M, Abdala P, Barroso-Chinea P, Obeso J, Gonzalez-Hernandez T. Motor behavioural changes after intracerebroventricular injection of 6-

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

hydroxydopamine in the rat: an animal model of Parkinson's disease. Behavioural brain research 2001;122(1):79-92.

21. Shachar DB, Kahana N, Kampel V, Warshawsky A, Youdim MB. Neuroprotection by a novel brain permeable iron chelator, VK-28, against 6-hydroxydopamine lession in rats. Neuropharmacology 2004;46(2):254-63.

22. Hubrecht RC, Kirkwood J. The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals: John Wiley & Sons; 2010.

23. Voutilainen M. CDNF and MANF in an experimental model of Parkinson's disease in rats. 2010.

24. Sachs C, Jonsson G. Mechanisms of action of 6-hydroxydopamine. Biochemical pharmacology 1975;24(1):1-8.

25. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. Cell and tissue research 2004;318(1):215-24.

26. Kim R, Emi M, Tanabe K, Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. Apoptosis 2006;11(1):5-13.

27. Maguire-Zeiss KA, Short DW, Federoff HJ. Synuclein, dopamine and oxidative stress: co-conspirators in Parkinson's disease? Molecular Brain Research 2005;134(1):18-23.

28. Toth G, Yang H, Anguelov RA, Vettraino J, Wang Y, Acsadi G. Gene transfer of glial cell-derived neurotrophic factor and cardiotrophin-1 protects PC12 cells from injury: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase kinase pathways. Journal of neuroscience research 2002;69(5):622-32.

29. Smith MP, Cass WA. GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Neuroscience letters 2007;412(3):259-63.

30. Zoladz J, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. Journal of Physiology and Pharmacology 2008;59(7):119-32.

31. Hajizade Moghadam A, Fallah Mohammadi Z, Sheykh P, Mirzaee S. Effect of voluntary exercise on a running wheel and brain-derived neurotrophic factor levels Allium paradoxum extracts in alloxan-induced diabetic rat hippocampus. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders 1391;11(4).

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 15:11 IRDT on Sunday June 24th 2018

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University
23th Year, No.121
February-March 2016

Daneshvar(medicine) shahed University/ 23th year/2016 /NO.121

Received: 09/01/2016
Last revised: 15/02/2016
Accepted: 24/02/2016

Effect of voluntary exercise on cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) level in the cerebral cortex of experimental model of parkinsonian rats induced by 6-hydroxydopamine

Hossein Shirvani*, Vahid Sobhani, Jalil Aslani

Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding author e-mail: shirvani.h2006@gmail.com**

Abstract

Background and Objective: Daily physical activity can reduce the risk of Parkinson's disease. Therefore, the purpose of this research was to study the effect of wheel running exercise on CDNF level in cortex in an experimental model of rats exposed to 6-hydroxydopamine.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 Wistar rats were randomly divided into four groups: healthy control, healthy exercise, Parkinsonian control, and Parkinsonian group that first exercised and then Parkinson's model was induced (Practice-treated), respectively. Subjects in exercise group were kept in special cages geared with running wheels for 12 weeks**.** After 12 weeks, 6-OHDA was injected into the right ventricle of the brain and five days after intraventricular injection, sampling was performed and CDNF level of cerebral cortex was measured by ELISA method. Data were analyzed statistically by ANOVA test.

Results: 6-OHDA decreased CDNF protein content in the cerebral cortex of control subjects with Parkinson's disease compared with healthy controls (p=0.017). CDNF level of Parkinson's exercise group was higher than that of Parkinsonian control group (p=0.002).

Conclusion: The findings of the present study show that pre-treatment with voluntary exercise can increase CDNF level of cerebral cortex and protect neurons versus oxidative destruction led by 6-OHDA toxicity**.** Therefore, voluntary exercise can be offered as a protection strategy against Parkinson's disease.

Keywords: Voluntary exercise, 6-hydroxydopamine, CDNF